

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

406

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Janine HUFNAGEL-

Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris

Née le 29 Novembre 1914 à Paris

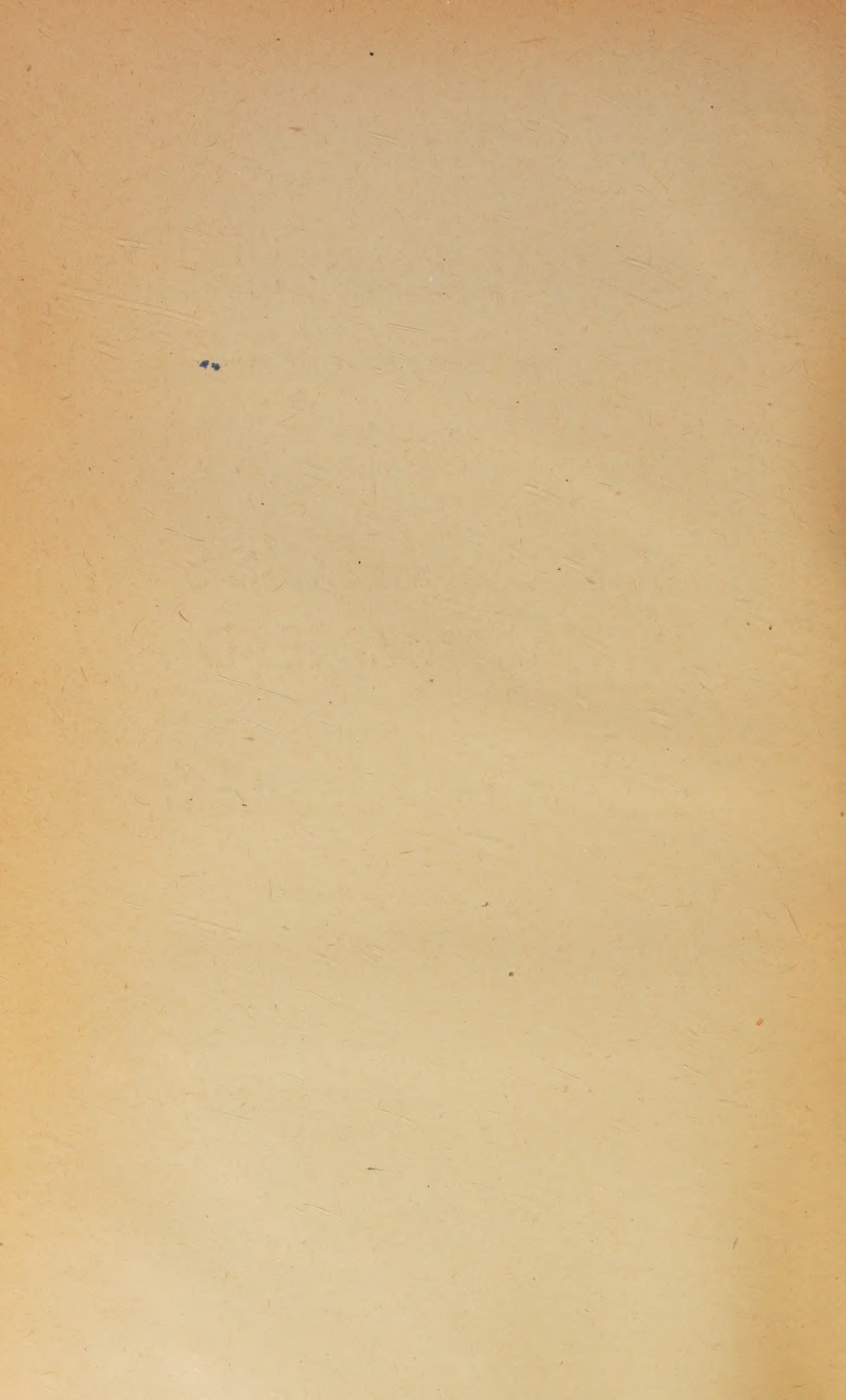
SUR LES BESOINS
EN VITAMINE D
DE
CERTAINS DÉBILES

Président : M. CATHALA, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1941



ANNÉE 1941

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Janine HUFNAGEL-NORDMAN

Ancienne Interne des Hôpitaux de Paris

Née le 29 Novembre 1914 à Paris

SUR LES BESOINS EN VITAMINE D DE CERTAINS DÉBILES

Président : M. CATHALA, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND & JEAN BERTRAND, ÉDITEURS
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	HARVIER.
Clinique des maladies des enfants	CATHALA.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Robert DEBRE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	CADENAT.
Clinique urologique	LENORMANT.
	VELTER.
Clinique d'accouchements	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	PORTES.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVY-SOLAL.
Clinique thérapeutique médicale	MOCQUOT.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEVEUF.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LOEPER.
Clinique propédeutique	LEMAITRE.
Clinique de la tuberculose	BROCO.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	M. VILLARET.
Clinique de cardiologie	TROISIER.
Clinique de neuro-chirurgie	MATHIEU.
Assistance médico-sociale	N...
	Clovis VINCENT.
Professeurs sans chaire	N...
	HAZARD.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

MELINE Pathologie chirurgicale.
 MARIETY Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BONNET Bactériologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROUET Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 BACHERA Pathologie médicale.
 BORDIER Anatomie.
 COSTE Pathologie médicale.
 COUVELAIRE (Roger). Urologie.
 DELARUE Anatomie pathologique.
 DELAY Pathologie médicale.
 DEGREZ (H.) .. Physique.
 DESOILLE Médecine légale.
 DIGONNET Obstétrique.
 DOGNON Physique.
 FEVRE Pathologie chirurgicale.
 FÜNCK-BRENTANO. Pathologie chirurgi-
 cale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GARCIN Pathologie médicale.
 G^{re} GAUTHIER-VILLARS. Anatomie pa-
 thologique.
 GE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 MAGUENAU ... Pathologie médicale.

MM.

HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LENEGRE Pathologie médicale.
 M^{lle} J. LEVY... Pharmacologie.
 MARCHAL Pathologie médicale.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PATEL Pathologie chirurgicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirur-
 gicale.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SICARD Pathologie chirurgicale.
 SOULIE Pathologie médicale.
 SUREAU Obstétrique.
 TURPIN Pathologie médicale.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 JAYLE Chimie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEGLAVE Pathologie chirurgicale.
 HAILLEY-BERT. Physiologie.
 UENIOT Obstétrique.
 FITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.
 MAGUENIN .. Anat. Pathol.

MM.

LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PIEDELIEVRE. Méd. lég.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALLIER ..		d'ALLAINES..	
LAROCHE (G.)..		MOULONGUET..	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON MARI ET MON FILS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A Monsieur le Professeur J. CATHALA

Médecin des Hôpitaux

*Qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

*Avec l'expression de toute ma re-
connaissance.*

A MON MAITRE

Monsieur le Docteur L. RIBADEAU-DUMAS

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

*Faible témoignage de ma gratitude
et de mon profond attachement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

Monsieur le Professeur MONDOR

Externat :

Monsieur le Professeur MOCQUOT

Monsieur le Professeur DEBRE

Monsieur le Docteur RAMOND

Monsieur le Docteur MONIER-VINARD

Internat :

Monsieur le Professeur TERRIEN (*In memoriam*)

Monsieur le Professeur LEVY-SOLAL

Monsieur le Docteur DEBRAY

Monsieur le Docteur FAURE-BEAULIEU

Monsieur le Docteur RIBADEAU-DUMAS

Monsieur le Professeur agrégé ETIENNE BERNARD

A MES AUTRES MAITRES

DANS LES HOPITAUX

A Monsieur le Professeur agrégé M. SUREAU

Accoucheur des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur Max LEVY

Ancien Interne des Hôpitaux
Ancien Chef de Laboratoire à la Faculté

A MES CONFERENCIERS

D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

A MES AMIS

INTRODUCTION

On sait que le rachitisme est particulièrement fréquent et grave chez les nourrissons nés débiles et chez les prématurés, et qu'on est appelé à faire usage chez eux, dans certaines conditions, de doses considérables de vitamine D.

Nous rapportons 5 observations de débiles et de prématurés auxquels ont été donnés 5, 10, 15 mgr. de vitamine (1), ce qui correspond respectivement à 200.000, 400.000 et 600.000 unités internationales de ce produit. Ces quantités nous paraissaient extrêmement fortes, étant donné la constitution et le poids des sujets qui pesaient tous, sauf un, moins de 3.000 gr. Or, les examens du calcium, du phosphore inorganique et de la phosphatase du sérum que nous avons pris comme tests de leur action, ont montré qu'elles étaient juste suffisantes ou encore trop faibles pour ramener les figures sanguines à la normale.

Ces faits nous ont semblé intéressants. En effet, ils illustrent les besoins importants en vitamine D de cette catégorie d'enfants. Ils montrent, de plus, qu'il ne

(1) La vitamine D a été employée en spécialité sous la forme de Stérogyl dans sa préparation concentrée.

faut pas craindre d'employer, chez eux, des doses qui auraient pu être considérées jusqu'ici comme devant être réservées à des individus plus lourds et plus âgés, mais qu'il y a lieu, au contraire, de les accroître.

Le rachitisme a été, ces vingt dernières années, l'objet de nombreuses recherches expérimentales. Nous voudrions, avant d'exposer nos observations, rappeler certaines des notions acquises, quelques-unes d'abord relatives aux nourrissons débiles et prématurés, quelques autres, ensuite, ayant trait à l'étude des modifications sanguines.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL DES NOTIONS ACQUISES

I. — Facteurs influençant la sensibilité au rachitisme des nourrissons débiles et prématurés.

Il est remarquable que les débiles et les prématurés deviennent si souvent rachitiques, et que la maladie prenne si souvent chez eux un caractère grave.

On peut trouver quelques raisons à cette prédisposition indiscutable.

I. — DU RÔLE DE L'APPORT DU PHOSPHORE ET DU CALCIUM.

C'est au cours des derniers mois de la vie intra-utérine, et surtout du neuvième, que le fœtus constitue son squelette et sa réserve en phosphore et en calcium.

MICHEL, le premier, en 1899, a étudié le phosphore et le calcium du fœtus. Nous rapportons les chiffres de COONS (1935) indiquant les quantités de

phosphore et de calcium fixées par jour par le fœtus pendant les différents mois de la vie intra-utérine.

Mois lunaires	3	4	5	6	7	8	9	10
Calcium fixé par jour en mgr.	8,7	25,2	50,2	83,6	125	175	234	300
Phosphore fixé par jour en mgr.	10,9	22,3	36,9	54,6	75,1	98,5	124	153

Le débile et le prématuré, venus au monde avant que la provision normale ne soit terminée, présentent donc d'emblée une infériorité sur le nouveau-né à terme. Certes, la déficience en phosphore et en calcium ne détermine pas à elle seule le rachitisme. Elle n'entraîne que de l'ostéoporose, qui se traduit chez eux de façon commune par un aspect moins dense des os sur les clichés radiologiques. Néanmoins, le rachitisme ne peut être évité ou guéri que si le phosphore et le calcium se trouvent dans l'organisme dans des quantités et des proportions satisfaisantes. Il est donc primordial que le débile complète rapidement son stock minéral. Ses besoins en ces deux éléments sont par conséquent beaucoup plus grands que ceux de l'enfant normal.

Pour les satisfaire, la première condition est que l'apport alimentaire soit correct. Le régime idéal est le lait de femme. Il est moins riche en calcium que le lait de vache, mais il est mieux assimilé, et on sait que le rachitisme est beaucoup moins fréquent chez

les nourrissons au sein que chez ceux qui sont soumis à l'allaitement artificiel. Cette affection n'est pas rare, cependant, chez des enfants nourris par leur mère, même lorsque celle-ci est convenablement alimentée. Le régime le mieux équilibré ne constitue pas une garantie certaine, et le rachitisme semble relever, non de l'insuffisance de l'apport minéral, mais plutôt de l'assimilation défectueuse des éléments nécessaires.

Ce qui est fondamental, ce n'est pas tant la quantité totale de calcium et de phosphore offerte que la proportion dans laquelle celle-ci est utilisée. Le calcium et le phosphore ont dans l'organisme une double destinée : une partie est absorbée au cours de la traversée digestive, une partie est retrouvée dans les fèces. Cette dernière est complexe, et comporte d'une part une portion qui, n'ayant pas été absorbée, passe directement dans les matières, d'autre part une portion qui, absorbée dans la partie initiale de l'intestin grêle, est éliminée au niveau du gros intestin. La différence entre les ingesta et les excreta représente l'absorption utile, la « net absorption » étudiée par L.-J. HARRIS en 1932. Il ne suffit pas toujours, d'ailleurs, qu'il y ait un gain de phosphore et de calcium appréciable, et le rachitisme peut coïncider avec un bilan positif, sans qu'on puisse, dans l'état actuel de nos connaissances, expliquer ce fait inattendu. Néanmoins, dans l'ensemble, une « net absorption » importante est le premier point à satisfaire dans la cure préventive ou curative de la maladie. Et, chez le débile et le prématuré, pour parer au déficit con-

génital, et empêcher l'apparition de troubles ultérieurs, elle doit être plus considérable encore que chez le nourrisson né à terme et normalement constitué.

II. — DU RÔLE DE LA VITAMINE D.

Or, seule la vitamine D permet à la « net absorption » d'atteindre la valeur nécessaire. Une des fonctions essentielles de cette vitamine est en effet de l'augmenter. Le mécanisme de cette action ne nous est pas connu. Le dosage dans les fèces s'effectue sur l'ensemble du phosphore et du calcium, sans distinction de leurs origines respectives, et on ne peut ainsi savoir s'il porte sur une diminution de l'excrétion ou sur une exagération de l'absorption.

Quoi qu'il en soit, la carence en vitamine D constitue le facteur étiologique déterminant du rachitisme. Celui-ci est extrêmement répandu dans le premier âge. SCHMORL (1909) trouve en effet dans 97 % des cas, à l'autopsie d'enfants de 4 à 6 mois, des lésions histologiques de rachitisme. Mais les prématurés et les débiles y sont tout particulièrement sujets. Leurs besoins en vitamine D sont en effet incomparablement plus grands que ceux des enfants normaux, puisqu'une absorption beaucoup plus importante de phosphore et de calcium doit être chez eux réalisée; ils sont difficilement satisfaits de manière spontanée. Ce fait entraîne l'indigence presque automatique des débiles et des prématurés en cette matière; il explique l'impérieuse obligation dans laquelle on se trouve de recourir chez eux à des doses élevées et souligne l'in-

térêt qu'il y a à multiplier les indications de la vitamine, non seulement à titre curatif, mais souvent aussi à titre préventif d'un rachitisme latent non encore extériorisé.

Si, d'après les observations de HESS (1928), l'ingestion d'huile de foie de morue n'empêche pas l'apparition ultérieure du rachitisme, une protection plus efficace serait peut-être possible avec des doses de vitamine plus larges que celles qui ont été mises en œuvre par cet auteur. Actuellement, pour l'école américaine, il est déjà classique de prescrire à tout débile ou prématuré, systématiquement, dès sa naissance, une forte dose de vitamine D. D'après les publications des années 1938-39-40, la dose prophylactique quotidienne serait de 10.000 unités pour le prématuré, alors qu'elle n'est que de 1.500 à 2.500 unités pour le nourrisson à terme.

III. — DE L'INFLUENCE DE LA GROSSESSE.

Les conditions dans lesquelles s'effectue la grossesse ont également un retentissement sur le mode d'ossification de l'enfant. Divers travaux se sont attachés à définir cette influence. MUNSON et ELTON HUFF (1936), dans leurs expériences sur le rat, montrent qu'une insuffisance de calcium, de phosphore et de vitamine D entraîne une insuffisance semblable chez le descendant. HESS (1924) n'accorde qu'une valeur relative au régime de la mère pendant la grossesse. Son amélioration ne permettrait pas de prévenir le rachitisme, mais il admet déjà qu'un mauvais équi-

libre alimentaire favorise sûrement son apparition. De plus, l'administration d'huile de foie de morue à la mère pendant la grossesse n'augmenterait pas, d'après lui, la résistance de l'enfant au rachitisme. On peut, cependant, supposer que la vitamine D en quantité plus grande assurerait davantage de sécurité. Les expériences ultérieures de FINOLA (1937) sont à l'appui de cette hypothèse. Cet auteur traite un lot de femmes enceintes par la vitamine D et un supplément de phosphore et de calcium, et il constate que les enfants naissent avec une calcémie plus forte, un crâne plus dur, une fontanelle antérieure plus petite que ceux des mères non traitées. Ajoutons qu'il discute d'ailleurs de l'utilité d'obtenir de tels résultats.

IV. — DE L'INFLUENCE DE LA CROISSANCE.

Enfin, il est encore une explication logique à la susceptibilité particulière des débiles et des prématurés au rachitisme. Elle réside dans le caractère même de leur croissance. Celle-ci, en effet, est généralement beaucoup plus rapide et intense que celle des nourrissons à terme. La maladie se développant surtout, comme on le sait, pendant les phases les plus actives de la croissance, on conçoit qu'elle rencontre chez les débiles et les prématurés un incontestable terrain de prédilection.

De par sa prématuration qui en fait un être inachevé, venu au monde avant l'heure, avec une ré-

serve incomplète en phosphore et en calcium, de par son indigence fatale en vitamine D en l'absence de tout adjuvant thérapeutique, de par la vitesse de sa croissance, le débile ou le prématuré se trouve automatiquement enclin au rachitisme précoce et sévère. Il ne pourra y échapper que si une quantité juste et suffisante de vitamine D lui permet d'utiliser au maximum les éléments minéraux alimentaires.

Il convient encore, à ce sujet, de distinguer le prématuré simple du débile.

Le prématuré simple est un enfant normal qui se développe généralement d'une façon satisfaisante. Le débile, au contraire, est un enfant malade, handicapé par sa constitution. De même que, par suite, sans doute, de l'imperfection de son système nerveux central, il régularise souvent mal sa respiration ou sa température, de même, souvent, il régularise mal ses échanges phosphocalciques, et il se trouve donc, plus encore que le prématuré simple, prédisposé aux troubles de l'ossification.

II. — Syndrome humoral

L'examen du calcium, du phosphore inorganique et de la phosphatase du sérum constitue la méthode d'étude en vigueur dans les recherches modernes sur le rachitisme. Elle a déjà donné de nombreux résultats dont nous allons maintenant résumer les éléments essentiels.

I. — DES MODIFICATIONS SANGUINES DANS LE RACHITISME ET DES MÉTHODES DE DOSAGE.

Les modifications chimiques dans le rachitisme sont aujourd'hui classiques. Le phosphore inorganique du sérum est abaissé, et la calcémie peut être normale. Mais on peut rencontrer aussi l'association d'une diminution du calcium et du phosphore inorganique.

Ces faits doivent naturellement être admis avec quelques réserves. Il est en effet des rachitismes indiscutables qui ne s'accompagnent d'aucun retentissement humoral, et inversement des valeurs basses du phosphore inorganique peuvent rester, pendant une observation de plusieurs mois, sans aucune traduction clinique ou radiologique.

Néanmoins, dans l'immense majorité des cas, un certain parallélisme existe entre les données de la clinique et du laboratoire, et on se trouve en droit d'accorder actuellement un grand crédit aux renseignements apportés par les examens du sérum. Toutefois, il est évident que leur interprétation doit rester prudente, et qu'il ne faut jamais les considérer isolément, mais les confronter sans cesse avec la clinique, dont ils ne constituent d'ailleurs qu'un prolongement inséparable.

Les méthodes de dosage sont nombreuses. Dans le service de M. RIBADEAU-DUMAS à la Salpêtrière, où ces examens se pratiquent d'une façon courante, on emploie, pour le dosage du calcium, la méthode de précipitation directe de KRAMER et TISDALL, pour le dosage

du phosphore inorganique et de la phosphatase, la méthode de BODANSKY. Les chiffres normaux de ces trois éléments sont, pour 100 cm³ de sérum, pour le calcium de 11 à 12 mgr., pour le phosphore inorganique de 6 à 6,5 mgr., pour la phosphatase de 11 à 12 unités. Les chiffres diffèrent un peu à la naissance. Le calcium et le phosphore inorganique sont à ce moment plus élevés. Le calcium est de 12,5 à 13 mgr., s'abaissant dès le premier mois de 11 à 12 mgr. Le phosphore inorganique est de 6,5 à 7 mgr. Quant à la phosphatase, elle est alors plus basse. Elle est de 7 à 9 unités pendant les quinze premiers jours de la vie, s'élevant ensuite de 11 à 13 unités (BARNES et MUNKS, 1940).

II. — ACTION DE LA VITAMINE D SUR LE CALCIUM, LE PHOSPHORE INORGANIQUE ET LA PHOSPHATASE DU SÉRUM.

L'influence de la vitamine D sur le calcium, le phosphore inorganique et la phosphatase est maintenant bien connue. A dose massive et adéquate, en même temps qu'elle détermine l'amélioration clinique rapide d'un rachitisme ou d'une tétanie, elle rétablit l'équilibre humoral, en normalisant le taux du calcium et du phosphore inorganique. D'après les travaux de GUEST et RAPOPORT (1939), c'est du cinquième au huitième jour qui suit son absorption que le calcium et le phosphore inorganique atteignent leurs valeurs les plus hautes dans le sérum. Enfin, comme l'ont montré les expériences de CORREL et WISE (1938)

sur le poulet en croissance, elle provoque un brusque effondrement de la phosphatase.

Les réactions sanguines consécutives à l'administration de la vitamine D étant connues, il apparaît possible de juger de l'efficacité d'une dose donnée par les modifications qu'elle détermine, et d'user des résultats des examens chimiques du sérum confrontés avec ceux de l'examen clinique comme d'un test fidèle du traitement entrepris. La guérison, dès lors, ne pourra être affirmée que si, à la guérison clinique, se joint la constatation d'une guérison humorale durable. C'est cette manière d'agir qui est adoptée dans le service de M. RIBADEAU-DUMAS, et dont nous voudrions essayer ici de traduire le grand intérêt pratique et théorique.

CHAPITRE II

CINQ OBSERVATIONS ET LEURS COMMENTAIRES

Nous avons réuni, dans le cadre de 79 enfants étudiés dans le service de M. RIBADEAU-DUMAS au point de vue de la chimie du sérum, 48 observations de débiles ou anciens débiles. Nous en extrayons cinq qui, à la lumière des examens de laboratoire, nous apparaissent remarquablement évocatrices de leurs besoins en vitamine D.

Deux d'entre elles concernent des prématurés (Obs. 1-4), deux autres des débiles (Obs. 2-3). L'observation 5 est celle d'une jumelle.

Tous ces sujets, sauf un qui pesait 2.130 gr., sont nés avec un poids inférieur à 2.000 gr. Tous, sauf un qui atteignait déjà 3.150 gr., pesaient moins de 3.000 gr. lors des premiers dosages.

Observations	Poids de naissance en grammes	Poids au moment du premier examen, en gr.
1	1.800	2.550
2	1.900	2.750
3	1.700	2.775
4	2.130	2.950
5	1.900	3.150

Il s'agissait donc de débiles ou de prématurés n'ayant pas encore réparé le retard qu'ils présentaient à leur naissance.

Chez deux de ces nourrissons (Obs. 2 et 5), l'examen a été motivé par un spasme de la glotte. Chez les trois autres, il a été déterminé par la constatation d'un crâne mou, associé ou non à une largeur excessive de la fontanelle antérieure.

Nous ne pouvions, chez aucun, parler véritablement de rachitisme. Il n'en existait pas les symptômes cliniques habituels, et les images radiologiques étaient normales. Cependant, il faut esquisser, à leur propos, les discussions actuelles sur la signification du crâne mou qui a été noté dans trois de nos cas. On a voulu le distinguer du cranio-tabès pathologique, mais HORTINGER (1928) a trouvé, dans le crâne mou des nouveau-nés, des lésions histologiques indubitablement rachitiques.

I. — EXPOSÉ DES OBSERVATIONS

OBSERVATION 1.

Pierre L..., né le 13 décembre 1939, est amené dans le service le 16 décembre; il est envoyé de Beaujon.

Antécédents. — Il n'y a rien à signaler dans les antécédents héréditaires. Les parents sont bien portants. La mère s'est quelque peu surmenée pendant sa grossesse. Le Bordet-Wassermann pratiqué chez elle à cette époque a été négatif.

L'enfant est né au terme de 6 mois 1/2, pesant 1.800 gr. L'accouchement a été normal, l'enfant a crié aussitôt. Jusqu'à l'entrée dans le service, il a été nourri au sein completé

avec du lait Dryco. La courbe de poids était très satisfaisante.

Examen. — On est en présence d'un enfant d'un mois pesant 2.500 gr., mesurant 45 cm. C'est un enfant petit, mais bien constitué. Il s'agit d'un prématuré simple. Il est légèrement enchiffrené, mais il n'y a pas de fièvre. L'auscultation des poumons révèle quelques râles de bronchite. Le cœur, le foie, la rate sont normaux.

Le crâne est un peu mou, la fontanelle antérieure est très large, les sutures crâniennes sont ouvertes. Ces constatations font pratiquer, le 18 décembre (premier jour de l'étude), un examen chimique du sérum. L'enfant a alors 35 jours et pèse 2.550 gr. On obtient les résultats suivants :

- Calcium : 9,5 mgr.;
- Phosphore inorganique : 3,93 mgr.;
- Phosphatase : 5,45 unités.

Le 20 décembre (troisième jour), l'enfant reçoit 15 mgr. de vitamine D. Un nouvel examen est fait le 26 décembre (neuvième jour) :

- le calcium est alors de 10,2 mgr.;
- le phosphore inorganique, de 4,47 mgr.;
- la phosphatase, de 10,48 unités.

On note à ce moment que le crâne a durci et que la fontanelle est moins large. Une radiographie des membres inférieurs est faite le 2 janvier. Elle est normale. Il est à signaler que, pendant toute la durée de l'observation, l'enfant a été alimenté avec du babeurre et qu'il a régulièrement augmenté de poids sans présenter jamais de trouble digestif.

OBSERVATION 2.

Andrée S., née le 17 mars 1941, est amenée dans le service le 11 avril. Elle est envoyée de Saint-Antoine.

Antécédents. — La mère a présenté de l'albuminurie pendant la grossesse et est décédée au cours d'une crise d'éclampsie. On ignore le terme de la grossesse. L'enfant pesait 1.900 gr. à la naissance, le placenta 330 gr. A Saint-Antoine, il recevait du lait de femme que l'on complétait avec du lait Nestlé.

Examen. — Il s'agit d'un enfant de 24 jours pesant 2.125 gr., mesurant 45 cm. C'est un débile d'aspect chétif. Les poumons, le cœur, le foie, la rate sont normaux. Il existe une petite hernie ombilicale. Le crâne n'est pas très mou, mais la fontanelle antérieure est large, la suture médiane est ouverte, la fontanelle postérieure l'est également encore.

Un régime mixte au lait de femme et babeurre est institué. L'état étant très satisfaisant, on tente un sevrage progressif; le lait de femme est supprimé le 10 mai.

Brusquement alors, le tableau se transforme et reste alarmant jusqu'au 20 mai environ. Un véritable choléra digestif s'installe, l'état s'altère, le poids tombe; le faciès est gris, cynosé, il est le siège de troubles vaso-moteurs impressionnants et change d'un moment à l'autre; les selles sont fréquentes, muqueuses, acides, des vomissements apparaissent. Une légère otite survient, la paracenthèse n'amende pas les troubles. On met l'enfant au lait de femme et à l'eau de riz, on donne du carbonate de chaux et du gardénal, on administre sous la peau du sérum glucosé et bicarbonaté.

Les phénomènes digestifs et généraux ne s'améliorent que lentement. Le 29 mai, alors que, depuis une quinzaine de jours, tout est rentré dans l'ordre, survient un spasme de la glotte: l'enfant glousse. Il n'y a pas de signe de Chvostek. On donne 1 gr. de chlorure de calcium par jour, 2 gr. de gardénal. Le spasme de la glotte persiste.

Le 4 juin (premier jour de l'étude), l'enfant a 2 mois $1\frac{1}{2}$ et pèse 2.750 gr.; on pratique un examen chimique du sérum :

- le calcium est de 7 mgr.;
- le phosphore inorganique, de 4,47 mgr.;
- la phosphatase, de 16 unités.

Le 12 juin (neuvième jour), on donne 5 mgr. de vitamine D.

Le 18 juin (quinzième jour) :

- le calcium est de 10,4 mgr.;
- le phosphore inorganique, de 7,12 mgr.;
- la phosphatase, de 17 unités.

Le 25 juin (vingt-deuxième jour), l'enfant reçoit à nouveau 5 mgr. de vitamine.

Le 27, le spasme de la glotte, qui avait tendance à diminuer depuis la première absorption, a disparu. On note aussi que la fontanelle antérieure est moins large qu'à l'entrée dans le service, et que la fontanelle postérieure est fermée.

Le 8 juillet (trente-cinquième jour), un dernier examen apprend que :

- le calcium est de 12,8 mgr.;
- le phosphore inorganique, de 6,90 mgr.;
- la phosphatase, de 8,23 unités.

Une radiographie du poignet montre des images normales. L'état de l'enfant est toujours satisfaisant.

OBSERVATION 3.

Raymond K..., né le 31 mars 1941, est amené dans le service le 10 avril. Il est envoyé de la Maternité.

Antécédents. — C'est le sixième enfant de parents bien portants. La mère n'a jamais fait de fausse-couche, le Bordet-Wassermann pendant la grossesse a été négatif. L'enfant est né au terme de 7 mois, pesant 1.700 gr.; il a été ranimé. On ne connaît pas le poids du placenta, qui était, paraît-il, volumineux.

Examen. — Il s'agit d'un enfant de 11 jours, pesant 1.400 gr., mesurant 41 cm. C'est un débile d'assez mauvais aspect. La température est basse, au-dessous de 37°. L'ictère des premiers jours persiste. Les poumons, le cœur, le foie, la rate sont normaux. Il existe une hernie inguinale droite.

L'enfant est soumis à un régime mixte : lait de femme complété avec du babeurre. Il s'alimente mal et doit être gavé. Cependant, assez rapidement, l'état s'améliore, le poids augmente; il n'y a pas de troubles digestifs.

Dans le courant du mois de mai, on est frappé par l'état de la fontanelle antérieure. Elle est large et surtout très distendue, anormalement bombante. On note une circulation veineuse superficielle très développée au niveau du front et du crâne. Ce dernier est mou, les sutures sont ouvertes, mais

la distension de la fontanelle reste le fait dominant. On pratique le 27 mai une ponction lombaire. Le liquide céphalo-rachidien est limpide, il y a 3,2 éléments, 0,50-cgr. 0/00 d'albumine; le Benjoin est normal, le Bordet-Wassermann est négatif, il l'est également dans le sang. On institue néanmoins un traitement mercuriel.

Le 4 juin (premier jour de l'étude), l'enfant a 1 mois 1/2 et pèse 2.775 gr.; un premier dosage est effectué dans le sérum.

- Le calcium est de 9,7 mgr.;
- le phosphore inorganique, de 5,62 mgr.;
- La phosphatase, de 9,94 unités.

Le 12 juin (neuvième jour), l'enfant reçoit 5 mgr. de vitamine D.

Le 18 juin (quinzième jour),

- le calcium est de 10,6 mgr.;
- le phosphore inorganique, de 5,27 mgr.;
- la phosphatase, de 11 unités.

La fontanelle est moins distendue.

Le 25 juin (vingt-deuxième jour), on donne une deuxième dose de 5 mgr. Dans les jours qui suivent, on constate le durcissement du crâne, la diminution et l'affaissement progressifs de la fontanelle.

Le 14 juillet (quarantième jour) :

- le calcium est de 11 mgr.;
- le phosphore inorganique, de 7,56 mgr.;
- la phosphatase, de 3,04 unités.

Des examens sont encore pratiqués en août et septembre.

Le 7 août (soixante-troisième jour) :

- le calcium est de 10 mgr.;
- le phosphore inorganique, de 7,16 mgr.;
- la phosphatase, de 8,08 unités.

Le 18 septembre (cent quatrième jour) :

- le calcium est de 10,7 mgr.;
- le phosphore inorganique, de 7,03 mgr.;
- la phosphatase, de 9,55 unités.

Une radiographie du poignet pratiquée le 10 juillet a montré des images normales.

Signalons que, pendant toute la durée de l'observation, l'état de l'enfant a été satisfaisant.

OBSERVATION 4.

Bernard T..., né le 3 mai 1941, est amené dans le service le 27 mai.

Antécédents. — Il vient de chez ses parents, qui sont bien portants et ont sept autres enfants en bonne santé. Il est né au terme de 7 mois, pesant 2.130 gr.; le placenta pesait 410 gr. L'accouchement a été normal, mais l'enfant n'a pas crié de suite et a été ranimé. Au sein pendant les dix premiers jours, il a été mis ensuite au lait de vache coupé de moitié.

Examen. — Il s'agit d'un prématuré de 24 jours, pesant 2.125 gr., mesurant 43 cm. Il n'y a rien à signaler à l'examen. L'enfant est bien constitué. Le cœur, les poumons, le foie, la rate sont normaux. Le crâne est mou, la fontanelle antérieure est petite.

L'enfant est alimenté avec du lait de femme et du bœuf. La croissance est satisfaisante et assez rapidement on le sevrer.

Le premier examen chimique du 18 juin est fait dans de bonnes conditions: Quelques jours plus tard, le poids tombe, les selles deviennent fréquentes, muqueuses: On revient au lait de femme; que l'on complète avec de l'eau de riz; l'enfant boit mal. Le 26 juin, jour de l'examen de contrôle, l'état général est très altéré, l'enfant est inert, les troubles digestifs ne se sont pas accentués. La mort survient le 3 juillet.

Le 18 juin (premier jour de l'étude), l'enfant a 1 mois et pèse 2.950 gr.; on pratique le premier dosage.

— Le calcium est de 7,7 mgr.;

— Le phosphore inorganique, de 6,86 mgr.;

— La phosphatase, de 12,5 unités.

Le 24 juin (septième jour), l'enfant reçoit 10 mgr. de vitamine.

Le 1^{er} juillet (quatorzième jour) :

- le calcium est de 11,7 mgr.;
- le phosphore inorganique, de 8,8 mgr.;
- la phosphatase, de 11,44 unités.

La radiographie du poignet faite le 17 juin a montré des images normales.

OBSERVATION 5.

Michelle B..., née le 29 juin 1941, est amenée dans le service le 11 juillet; elle est envoyée de la maternité de Bichat.

Antécédents. — La mère, âgée de 20 ans, est bien portante. Le père est éthylique. C'est une jumelle. Elle est née la première et a été ranimée. Son poids de naissance était de 1.900 gr., celui de sa sœur de 2.100 gr. On ignore le terme de la grossesse, le poids du placenta, et s'il s'agissait d'une grossesse uni ou bivitelline. Avant son arrivée dans le service, l'enfant était nourrie au lait de vache coupé de moitié.

Examen. — On est en présence d'une enfant de 12 jours, pesant 1.825 gr., mesurant 44 cm. Les poumons, le cœur, le foie, la rate sont normaux. Le crâne n'est pas mou, la fontanelle antérieure est de dimensions normales. L'enfant est mise au lait de femme et au babeurre. L'état est satisfaisant, le poids augmente.

En septembre, surviennent des otites successives. Elles s'accompagnent de petits clochers thermiques, de selles muqueuses. La courbe de poids devient irrégulière.

Le 30 septembre (premier jour de l'étude), on constate un spasme de la glotte. Il n'y a pas de signe de Chvostek. L'enfant a 3 mois et pèse 3.150 gr. On pratique immédiatement un examen qui donne les résultats suivants :

- calcium, 10,6 mgr.;
- phosphore inorganique, 4,38 mgr.;
- phosphatase, 4,99 unités.

On prescrit 10 mgr. de vitamine D.

Dès le 20 octobre (troisième jour), le spasme de la glotte a disparu :

- le calcium est de 10,9 mgr.;
- le phosphore inorganique, de 4,76 mgr.;
- la phosphatase, de 5,8 unités.

Le 7 octobre (neuvième jour), un nouvel examen apprend que :

- le calcium est de 11,6 mgr.;
- le phosphore inorganique, de 4,47 mgr.;
- la phosphatase, de 6,48 unités.

La radiographie du poignet, prise à cette date, montre des images normales.

II. — ANALYSE DES RÉSULTATS DU PREMIER EXAMEN DU SÉRUM

Les premiers examens pratiqués chez ces cinq nourrissons n'ont montré chez aucun d'entre eux des figures normales. Ils étaient âgés de 1 à 3 mois, et par conséquent les chiffres avec lesquels nous devons comparer les résultats ne sont déjà plus ceux du nouveau-né, mais ceux des âges ultérieurs de la vie, c'est-à-dire 11 à 12 mgr. % pour le calcium, 6 à 6,5 mgr. % pour le phosphore inorganique, 11 à 12 unités % pour la phosphatase.

Obs.	Signes cliniques suggérant l'examen	Calcium en mgr. %	Phosphore inorganique en mgr. %	Phosphatase en unités %
1	Crâne un peu mou. Fontanelle très large	9,5	3,93	5,45
2	Spasme de la glotte.	7	4,47	16
3	Fontanelle très large, distendue, crâne mou	9,7	5,62	9,94
4	Crâne mou	7,7	6,86	12,5
5	Spasme de la glotte.	10,6	4,38	4,99

Dans l'observation 1 :

- Le calcium est très bas, à 9,5 mgr.;
- Le phosphore inorganique est effondré à 3,93 mgr.;
- La phosphatase est de 5,45 unités.

Dans l'observation 2 :

- Le calcium est encore plus bas que dans l'observation 1, il est de 7 mgr.;
- Le phosphore inorganique est très bas, à 4,47 mgr.;
- La phosphatase est de 16 unités.

Dans l'observation 3 :

- Le calcium est très bas, à 9,7 mgr.;
- Le phosphore inorganique est un peu bas, à 5,62 mgr.;
- La phosphatase est de 9,94 unités.

Dans l'observation 4 :

- Le calcium est extrêmement bas, à 7,7 mgr.;
- Le phosphore inorganique est normal, à 6,86 mgr.;
- La phosphatase est de 12,5 unités.

Dans l'observation 5 :

- Le calcium est proche de la normale, un peu bas cependant, à 10,6 mgr.;
- Le phosphore inorganique est très bas, à 4,38 mgr.;
- La phosphatase est de 4,99 unités.

Le dosage de ces trois éléments a révélé des trou-

bles que nous ne supposions pas cliniquement. Si, dans les observations 2 et 5, nous nous attendions, du fait du spasme de la glotte, à trouver de l'hypocalcémie, l'hypophosphatémie a été une découverte d'examen. Et si, dans les autres observations, la mollesse du crâne, la largeur de la fontanelle pouvaient suggérer, dans une certaine mesure, l'existence de quelque anomalie humorale, rien ne permettait d'en prévoir ni la nature ni l'importance quantitative. Mais l'interprétation des résultats reste délicate. L'hypophosphatémie, en particulier, que nous avons rencontrée dans nos cinq observations, doit être l'objet de commentaires prudents. On sait qu'elle constitue le signe humoral caractéristique du rachitisme. Elle est constatée dans cette affection dans la grande majorité des cas, mais elle n'en est pas toutefois pathognomonique. Peut-être est-il possible, cependant, de la considérer comme symptomatique d'un rachitisme fruste qui ne serait encore ni cliniquement ni radiologiquement extériorisé, comme révélatrice d'une tendance, d'une prédisposition à cette maladie contre laquelle il serait, dès cette époque, sage de lutter.

III. — INDICATIONS ET DOSES DE LA VITAMINE D

Quoi qu'il en soit, l'administration de vitamine D s'imposait. Dans les observations 2 et 5, où il y avait un spasme de la glotte, la seule clinique suffisait pour en poser les indications. Mais dans les autres cas, ce sont les examens humoraux qui, révélant les besoins en vitamine, ont entraîné l'acte thérapeutique.

Nous avons donné à ces nourrissons des doses considérables étant donné leurs poids respectifs : 15 mgr. à un enfant de 2.550 gr.; 10 mgr. aux autres de 2.950, 3.150, 2.750, 2.775 gr. Aux deux derniers, le médicament a été prescrit en deux prises de 5 mgr. Rappelons que 15 mgr. correspondent à 600.000, 10 mgr. à 400.000, 5 mgr. à 200.000 unités internationales dans la forme qui a été employée.

Obs.	Poids des enfants en grammes	Doses de Vitamine D. en mgr.
1	2.525	15
2	2.750	10 en 2 prises de 5
3	2.775	10 en 2 prises de 5
4	2.950	10
5	3.150	10

Sous leur influence, nous avons pu assister, dans les jours qui ont suivi leur ingestion, à la disparition progressive du spasme de la glotte, au durcissement du crâne et à la diminution de la fontanelle antérieure.

Surtout, nous avons demandé, pour juger de leur action, de nouveaux dosages de calcium, de phosphore inorganique et de phosphatase. Nous savons que le calcium et le phosphore inorganique atteignent leurs valeurs les plus hautes cinq à huit jours après l'absorption d'une forte dose de vitamine, GUEST et RAPOPORT, 1938.

Dans l'observation 1, l'examen a été fait au sixième jour.

Dans l'observation 2, six jours après la première dose de 5 mgr., treize jours après la deuxième.

Dans l'observation 3, six jours après la première dose de 5 mgr., dix-huit jours après la deuxième; deux contrôles ont été encore pratiqués 41 et 82 jours après cette deuxième dose.

Dans l'observation 4, la vérification a été faite au septième jour.

Dans l'observation 5, au troisième et au neuvième jour.

IV. — VARIATIONS DU CALCIUM, DU PHOSPHORE INORGANIQUE ET DE LA PHOSPHATASE, CONSÉCUTIVES A L'ADMINISTRATION DE LA VITAMINE D.

L'action de la vitamine D, pour être pleinement satisfaisante, devrait avoir pour effet, en même temps qu'elle provoque une amélioration clinique, de ramener à la normale le taux du calcium et du phosphore inorganique, et de déterminer une chute de la phosphatase. Or, un coup d'œil au tableau d'ensemble qui rassemble les résultats montre que les doses employées, quoique importantes, n'ont pas toujours réussi dans ce triple sens. Nous voudrions analyser chacune des observations à ce sujet.

1° *Analyse des observations. (Voir Tableau.)*

Dans l'observation 1 (fig. 1), après la dose de 15 mgr., le calcium augmente légèrement, passe

OBSERVATIONS	Terme de la grossesse	Poids de naissance en gr.	CLINIQUE	Radiologie
Pierre L. Obs. 1.	6 m. 1/2	1.800	Crâne un peu mou, fontanelle très large. Etat satisfaisant.	Normale
Andrée S. Obs. 2.		1.900	Mère décédée à la naissance (éclampsie). Fontanelle antérieure large, fontanelle postérieure et suture médiane ouvertes. Essai de sevrage suivi de troubles digestifs avec état grave et troubles vaso-moteurs. Spasme de la glotte.	Normale
Raymond K. Obs. 3.	7 m.	1.700	Très gros placenta. A été ranimé. Crâne mou, fontanelle antérieure très large et distendue. Circulation veineuse très accentuée du front et du crâne.	Normale
Bernard T. Obs. 4.	7 m.	2.130	A été ranimé. Crâne mou. Mauvais état général. Décès.	Normale
Michelle B. Obs. 5.		1.900	Jumelle. A été ranimée. Etat d'abord satisfaisant, puis au décours d'une otite avec selles muqueuses, spasme de la glotte.	Normale

Régime	Jours d'obs.	Sérum			Vitamine D	Age	Poids en gr.
		Calcium en mgr. %	Phosphore inorganique en mgr. %	Phosphatase en unités %			
it de femme + lait sec.	1 ^{er}	9,5	3,93	5,45	15 mgr.	1 m.	2550
	3 ^e						
	9 ^e	10,2	4,47	10,48			
it de femme + ba-beurre.	1 ^{er}	7,0	4,47	16	5 mgr.	2 m. ½	2750
	9 ^e						
	15 ^e	10,4	7,12	17	5 mgr.		
	22 ^e						
	35 ^e	12,8	6,90	8,23			
it de femme + ba-beurre.	1 ^{er}	9,7	5,62	9,94	5 mgr.	1 m. ½	2775
	9 ^e						
	15 ^e	10,6	5,27	11	5 mgr.		
	22 ^e						
	40 ^e	11,0	7,56	3,04			
	63 ^e	10,0	7,16	8,08			
	104 ^e	10,7	7,03	9,55			
it de femme + ba-beurre.	1 ^{er}	7,7	6,86	12,5	10 mgr.	1 m. ½	2950
	7 ^e						
	14 ^e	11,7	8,8	11,44			
it de femme + ba-beurre.	1 ^{er}	10,6	4,38	4,99	10 mgr.	3 m.	3150
	3 ^e	10,9	4,76	5,8			
	9 ^e	11,6	4,47	6,48			

de 9,5 à 10,2 mgr., restant encore insuffisant; le phosphore inorganique, de même, augmente peu, passe

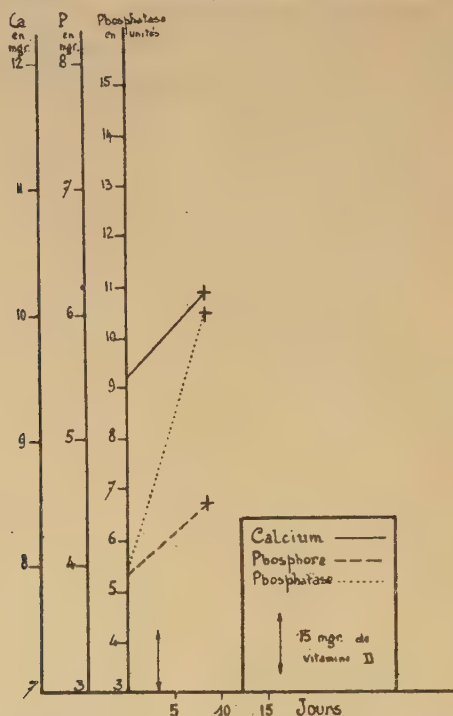


FIG. 1. — Courbe des variations du calcium, du phosphore inorganique et de la phosphatase de l'observation 1.

de 3,93 à 4,47 mgr., restant très au-dessous de la normale; la phosphatase, alors qu'elle aurait dû diminuer, s'élève de 5,45 à 10,48 unités.

Cette dose de 15 mgr., qui paraissait massive, a donc été trop faible pour corriger le syndrome humoral, et chez cet enfant s'imposerait une nouvelle administration de vitamine.

Dans l'observation 2 (fig. 2), 5 mgr. ne suffisent ni pour normaliser le calcium, qui de 7 mgr. ne s'élève qu'à 10,4 mgr., ni pour abaisser la phosphatase, qui se modifie peu; elle était de 16, elle est maintenant de 17 unités. Mais ils suffisent pour le phosphore inorganique, qui passe de 4,47 à 7,12 mgr.

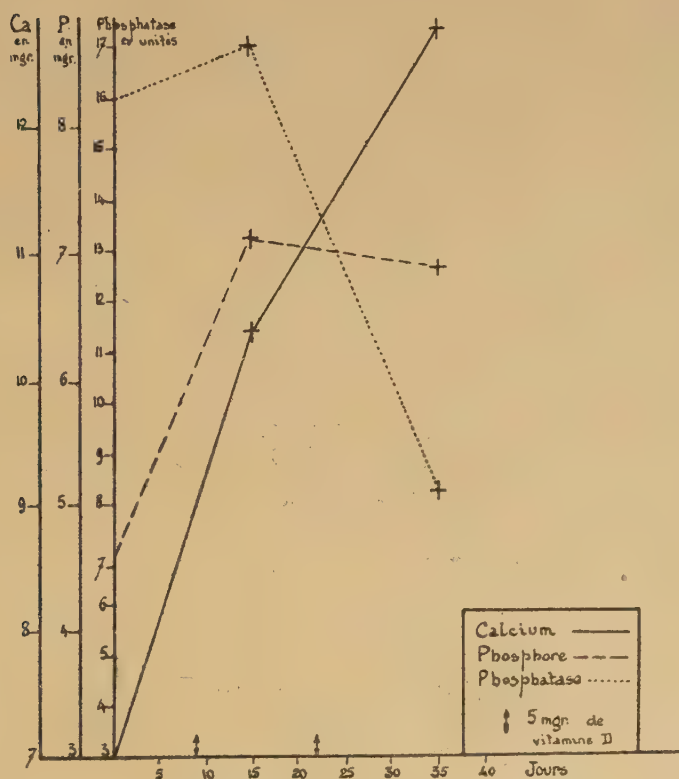


FIG. 2. — Courbe des variations du calcium, du phosphore inorganique et de la phosphatase de l'observation 2.

Une deuxième dose de 5 mgr. est donnée pour augmenter le calcium, d'autant plus que le spasme de la glotte, s'il est moins intense, n'a pas encore disparu. Treize jours plus tard, le calcium s'est élevé à 12,8 mgr., le phosphore est de 6,90 mgr., il s'est abaissé, mais il est encore largement dans les limites de la normale; la phosphatase a pris la direction attendue, elle est tombée de 17 à 8,23 unités.

10 mgr. ont été dans cette observation la dose nécessaire pour normaliser le calcium et le phosphore et abaisser la phosphatase. Elle n'a pas été trop forte, car elle n'a provoqué ni hypercalcémie ni hyperphosphatémie.

Dans l'observation 3 (fig. 3), 5 mgr. ne suffisent ni pour le calcium, qui passe de 9,7 à 10,6 mgr., ni pour le phosphore qui, au contraire, diminue (de 5,62 il tombe à 5,27 mgr.), ni pour la phosphatase, qui monte de 9,94 à 11 unités.

Une deuxième dose de 5 mgr. est donnée. La réaction se transforme. Le calcium devient normal, il passe de 10,6 à 11 mgr.; le phosphore également, il s'élève à 7,56 mgr.; la phosphatase s'effondre à 3,04 unités.

Ici, comme précédemment, 10 mgr. ont été la dose nécessaire pour rétablir l'équilibre. Mais 41, puis 82 jours après la deuxième dose, les résultats ne se sont pas maintenus. Le phosphore inorganique est encore normal, mais il a tendance à diminuer : de 7,56, il s'abaisse à 7,16, puis 7,03 mgr. Le calcium est déjà trop faible : il tombe à 10, puis remonte tout en restant bas à 10,7 mgr., restant néanmoins supé-

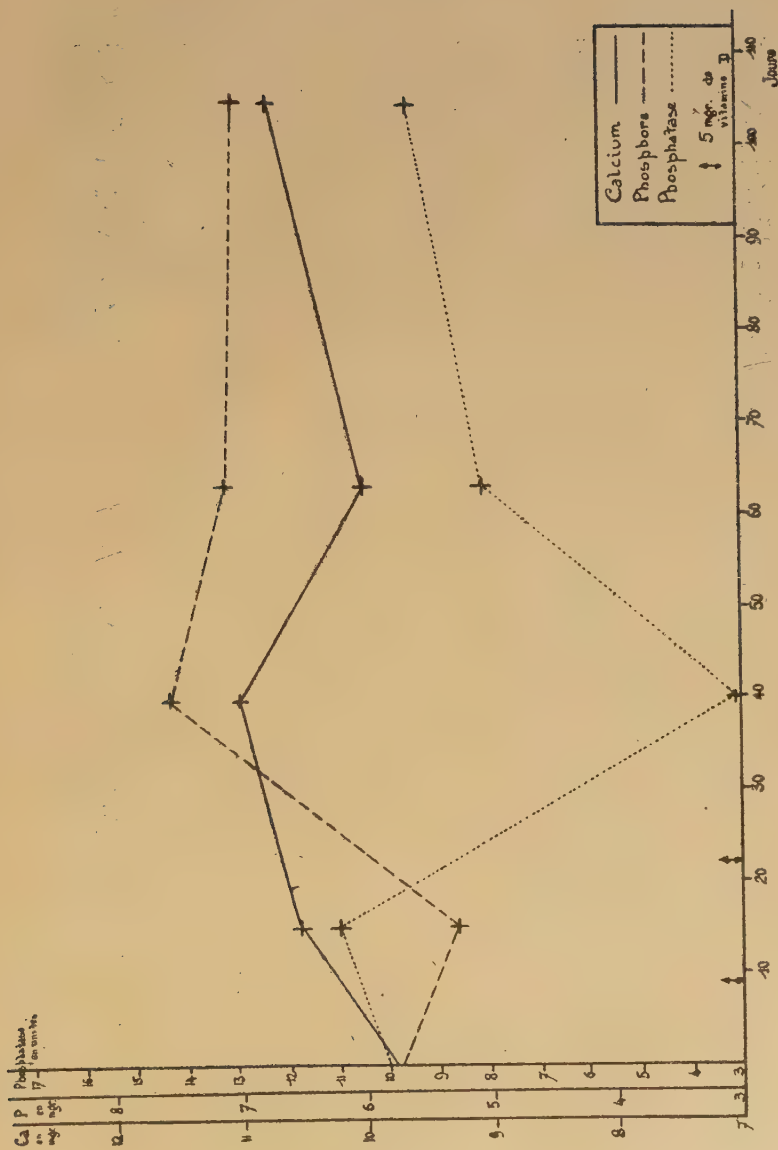


Fig. 3. — Courbe des variations du calcium, du phosphore inorganique et de la phosphatase de l'observation 3.

rieur à la valeur initiale de 9,7 mgr. qu'il avait avant le début du traitement. La phosphatase augmente à chaque examen : de 3,04, elle passe à 8,08, puis à 9,55 unités.

Cette observation est très instructive. Elle souligne l'intérêt des contrôles tardifs. Elle montre qu'une dose importante peut n'être que passagèrement efficace, et que, dans certains cas, sa répétition s'avère indispensable.

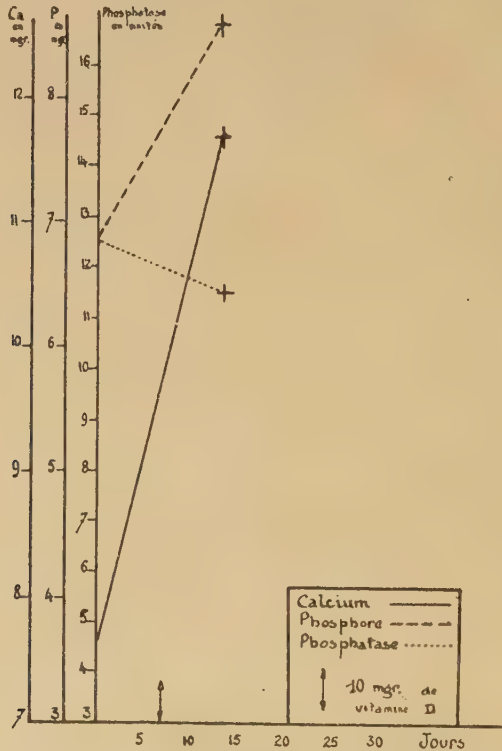


FIG. 4. — Courbe des variations du calcium, du phosphore inorganique et de la phosphatase de l'observation 4.

Dans l'observation 4 (fig. 4), avec 10 mgr. de vitamine, le calcium, qui était très bas à 7,7 mgr., devient normal à 11,7 mgr.; le phosphore inorganique, déjà suffisant, monte encore de 6,86 à 8,8 mgr.; mais la phosphatase change peu, s'abaisse d'une manière insignifiante de 12,5 à 11,44 unités.

L'action des 10 mgr. a été incomplète, dissociée. Elle fait émettre des réserves quant à la durée des résultats acquis. De nouveaux examens devraient être pratiqués. Ils seraient susceptibles de déceler, plus ou moins précocement, une diminution du calcium ou du phosphore inorganique à laquelle il faudrait pallier en temps voulu par une nouvelle absorption de vitamine.

Dans l'observation 5 (fig. 5), avec 10 mgr., l'augmentation du calcium, minime au troisième jour, où de 10,6 il n'est passé qu'à 10,9 mgr., est correcte au neuvième jour, puisqu'il est devenu normal de 11,6 mgr. Mais cette dose n'a eu un effet satisfaisant ni sur le phosphore, dont les valeurs successives sont 4,38, 4,76, 4,47, ni sur la phosphatase, qui s'élève à chaque examen, passant de 4,99 à 5,8, puis à 6,48 unités.

Ici, comme dans l'observation 1, la réaction a été nettement insuffisante, et il y aurait lieu de répéter la dose.

2° Déductions - Insuffisance des doses employées. Recherche d'une posologie adéquate.

En résumé, 5 mgr. de vitamine dans l'observation 3, 15 mgr. dans l'observation 1 ont été insuffisants pour

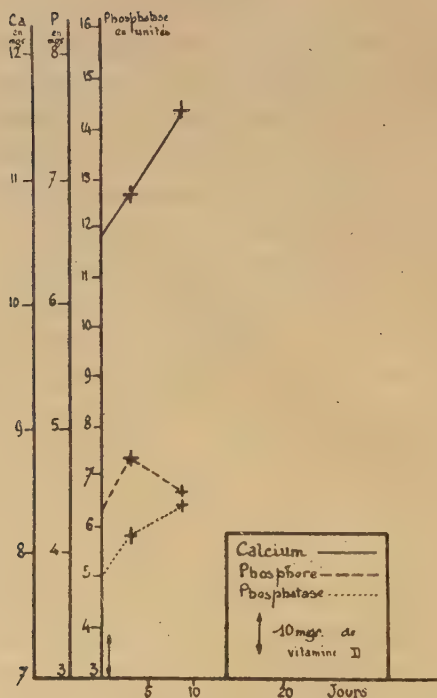


FIG. 5. — Courbe des variations du calcium, du phosphore inorganique et de la phosphatase de l'observation 5.

corriger le calcium, le phosphore inorganique et la phosphatase du sérum. 10 mgr. ont été nécessaires et suffisants dans l'observation 2, où 5 mgr. n'avaient été actifs que sur le phosphore. Ils n'ont eu qu'une action passagère dans l'observation 3, incomplète dans les observations 4 et 5, ne portant que sur un ou deux des trois éléments.

Ces résultats nous ont semblé un peu inattendus. En effet, nous avons employé chez des nourrissons de petit poids des doses dont il est courant de faire

usage chez des nourrissons plus grands, et même chez des enfants de plusieurs années d'âge. Dans deux cas même, hésitant d'abord, nous avons cru devoir agir avec circonspection et commencer par des doses de 5 mgr. Or, ces doses, quoique élevées, ne répondaient pas aux besoins des sujets. Dans deux cas, seulement, nous avons obtenu des valeurs normales des éléments du sérum, et dans un de ces deux cas, d'ailleurs, le résultat n'a été que transitoire.

Nous ne trouvons une explication à ces faits que dans la constitution même des enfants qui ont été l'objet de nos observations. Ce sont des débiles, des prématurés, des êtres carencés à priori, dont les besoins en vitamine sont incomparablement plus grands que ceux des enfants normaux. Il est logique que, pour la vitamine D comme pour les autres médications, les doses ne soient pas proportionnelles au poids ou à l'âge, mais aux exigences de l'organisme.

Nous ne pouvons prétendre déterminer la posologie. Mais ce que nous pouvons conclure de nos quelques observations, c'est que, même chez un débile de moins de 3.000 gr., on peut et on doit donner 10 ou 15 mgr. de vitamine. On ne peut être assuré, d'ailleurs, que cette dose sera suffisante, et il y aura lieu, lorsqu'elle ne l'aura pas été, de reproduire d'emblée le geste thérapeutique. Dans tous les cas, il faudra s'astreindre à pratiquer, les semaines suivantes, de nouveaux dosages. Ils permettront de dépister le moment où la dose aura cessé d'être active, et où il faudra procéder à une nouvelle administration de vitamine.

V. — ETUDE COMPARATIVE
DES VARIATIONS HUMORALES

Il nous paraît intéressant de comparer les réactions de chaque élément dans les différentes observations.

1° *Analyse comparative
des variations humorales*

a) *Calcium* (fig. 6).

Le tableau suivant nous montre les variations du calcium.

Obs.	Ca en mgr. % avant l'absorption de vitamine	Dose de vitamine en mgr.	Ca en mgr. % après l'absorption de vitamine	Dose de vitamine en mgr.	Ca en mgr. % après l'absorption de vitamine		
1	9,5	15	10,2				
2	7	5	10,4	5	12,8		
3	9,7	5	10,6	5	11	10	10,7
4	7,7	10	11,7				
5	10,6	10	10,9		11,6		

Nous pouvons en tirer les constatations suivantes. Dans l'observation 2, le calcium est de 7 mgr. Il est plus bas que dans l'observation 1, où il est de 9,5 mgr. Or, avec une dose trois fois plus petite, il atteint à peu près la même valeur (10,4 mgr.) que dans l'observation 1 (10,2 mgr.).

Dans l'observation 3, le calcium est très voisin de celui de l'observation 1. Ils sont respectivement de 9,7 et 9,5 mgr. Or, dans l'observation 3, avec une dose trois fois plus petite, il augmente de la même manière que dans l'observation 1, le calcium atteignant les valeurs respectives de 10,6 et 10,2 mgr.

Dans les observations 2, 3, 4 et 5, 10 mgr. de vita-

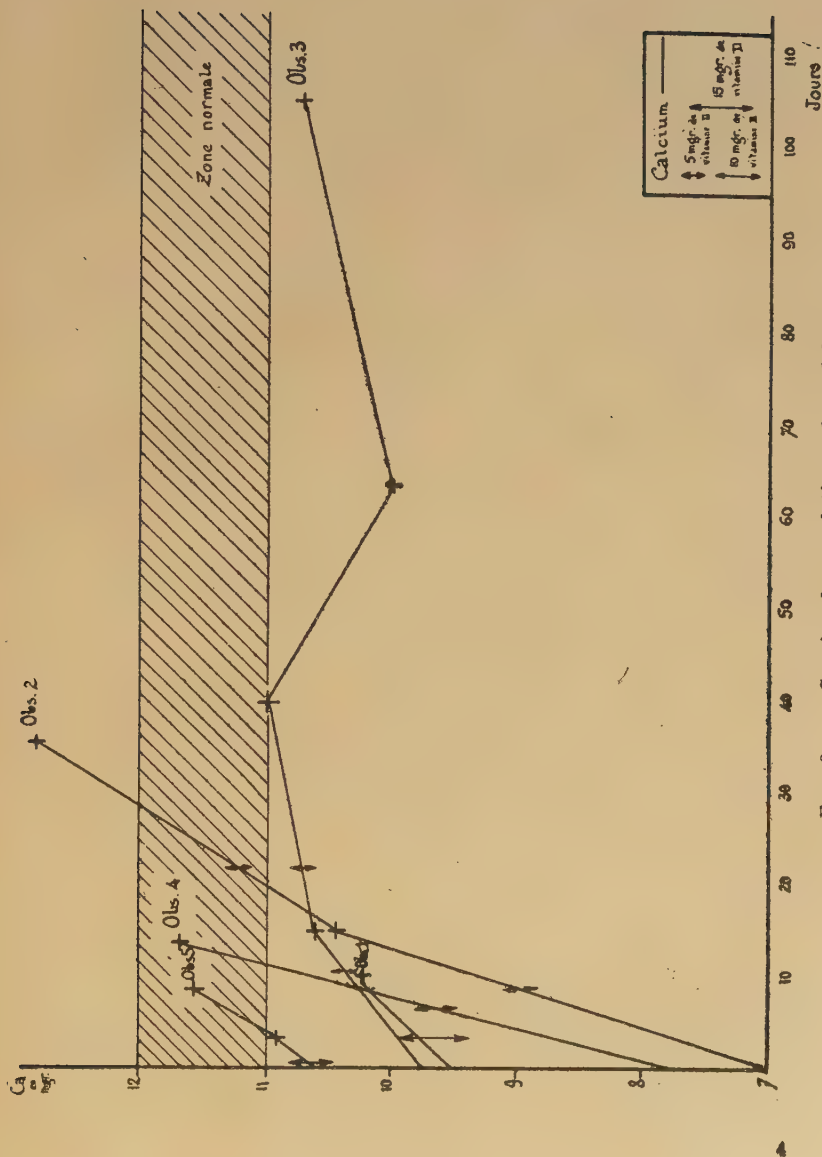


Fig. 6. — Courbe des variations du calcium.

mine amènent le calcium à la normale, tandis que, dans l'observation 1, 15 mgr. ne permettent pas d'obtenir ce résultat. Dans l'observation 3, d'ailleurs, 10 mgr. ne sont que passagèrement efficaces. Le calcium qui s'était élevé, sous leur influence de 9,7 à 11 mgr., n'est plus que de 10 mgr. au 41^e jour, de 10,7 mgr. au 82^e.

La même dose n'agit pas de même chez les différents enfants. Ainsi, les 10 mgr. sont plus actifs dans l'observation 2, où le calcium remonte de 7 à 12,8 mgr., que dans les observations 3, 4, 5, où l'augmentation est moins sensible : les valeurs du calcium initialement plus fortes restent, après les 10 mgr., inférieures à la valeur atteinte dans l'observation 2. Ainsi, encore, la dose de 5 mgr. est plus active dans l'observation 2 que dans l'observation 3 : les valeurs du calcium deviennent voisines (10,4 et 10,6 mgr.), alors qu'elles étaient décalées au départ (7 et 9,7 mgr.).

b) *Phosphore inorganique* (fig. 7).

Obs.	P en mgr. % avant l'absorption de vitamine	Doses de vitamine en mgr.	P en mgr. % après l'absorption de vitamine	Doses de vitamine en mgr.	P en mgr. % après l'absorption de vitamine		
1	3,93	15	4,47				
2	4,47	5	7,12	5	6,90		
3	5,62	5	5,27	5	7,56	7,16	7,03
4	6,86	10	8,8				
5	4,38	10	4,76		4,47		

15 mgr. dans l'observation 1 ne suffisent pas pour amener le phosphore inorganique à la normale; de 3,93 mgr., il ne s'élève qu'à 4,47 mgr. 10 mgr. ne sont

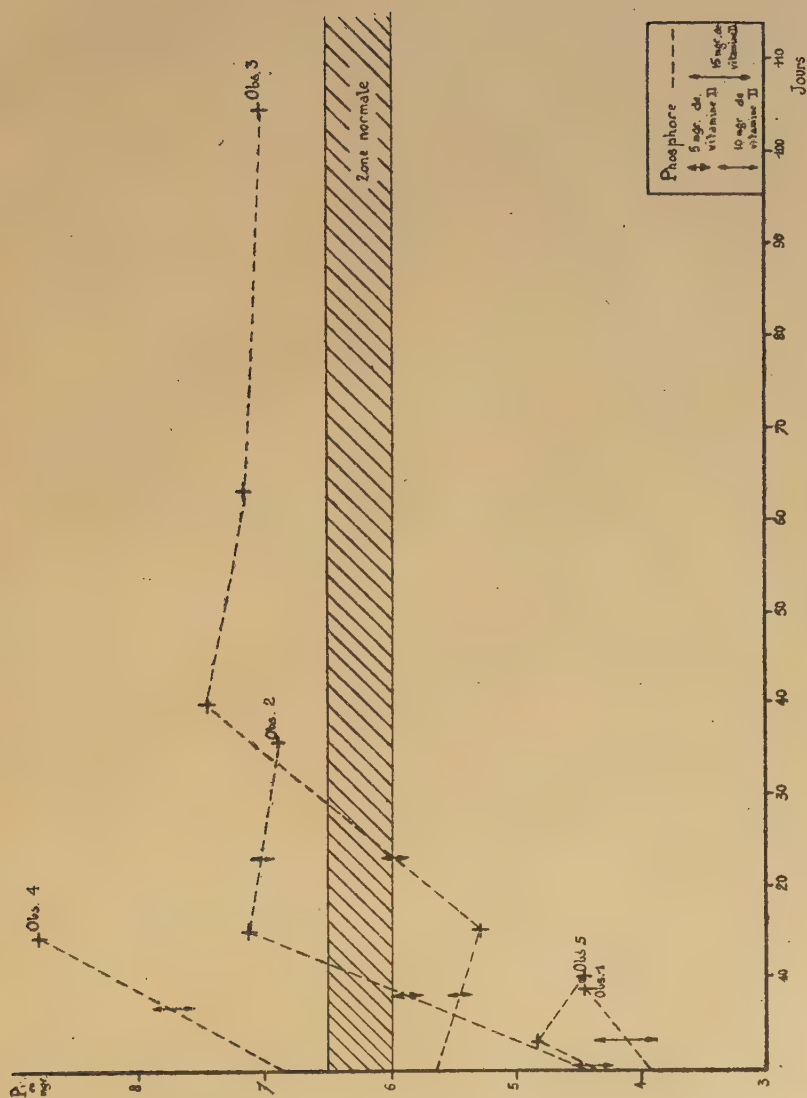


Fig. 7. — Courbe des variations du phosphore inorganique.

également pas suffisants dans l'observation 5, où le phosphore passe de 4,38 à 4,76, puis 4,47 mgr.

Mais, dans l'observation 2, avec 5 mgr., le phosphore, de 4,47 mgr. (valeur voisine de celle de l'observation 5), passe à 7,12 mgr., qui est un chiffre largement au-dessus de la normale.

L'augmentation dans l'observation 2 est cinq et six fois plus importante que dans les observations 1 et 5, où les doses employées sont respectivement trois et deux fois plus grandes que dans l'observation 2.

Par contre, cette même dose de 5 mgr. ne modifie pas le phosphore d'une façon sensible dans l'observation 3. Il s'abaisse même légèrement, passant de 5,62 à 5,27 mgr. C'est la première dose de 5 mgr. qui amène le phosphore à la normale dans l'observation 2, c'est la deuxième dans l'observation 3.

Dans l'observation 3, des examens ont été pratiqués 41 et 82 jours après la deuxième dose de 5 mgr. Le phosphore s'est à peine modifié, restant à 7,56 et 7,16 mgr.

c) *Phosphatase* (fig. 8).

Obs.	Phosphatase en unités % avant l'absorption de vitamine	Doses de vitamine en mgr.	Phosphatase en unités % après l'absorption de vitamine	Doses de vitamine en mgr.	Phosphatase en unités % après l'absorption de vitamine.		
1	5,45	15	10,48				
2	16	5	17	5	8,23		
3	9,94	5	11	5	3,04	8,08	9,55
4	12,5	10	11,44				
5	4,99	10	5,8		6,48		

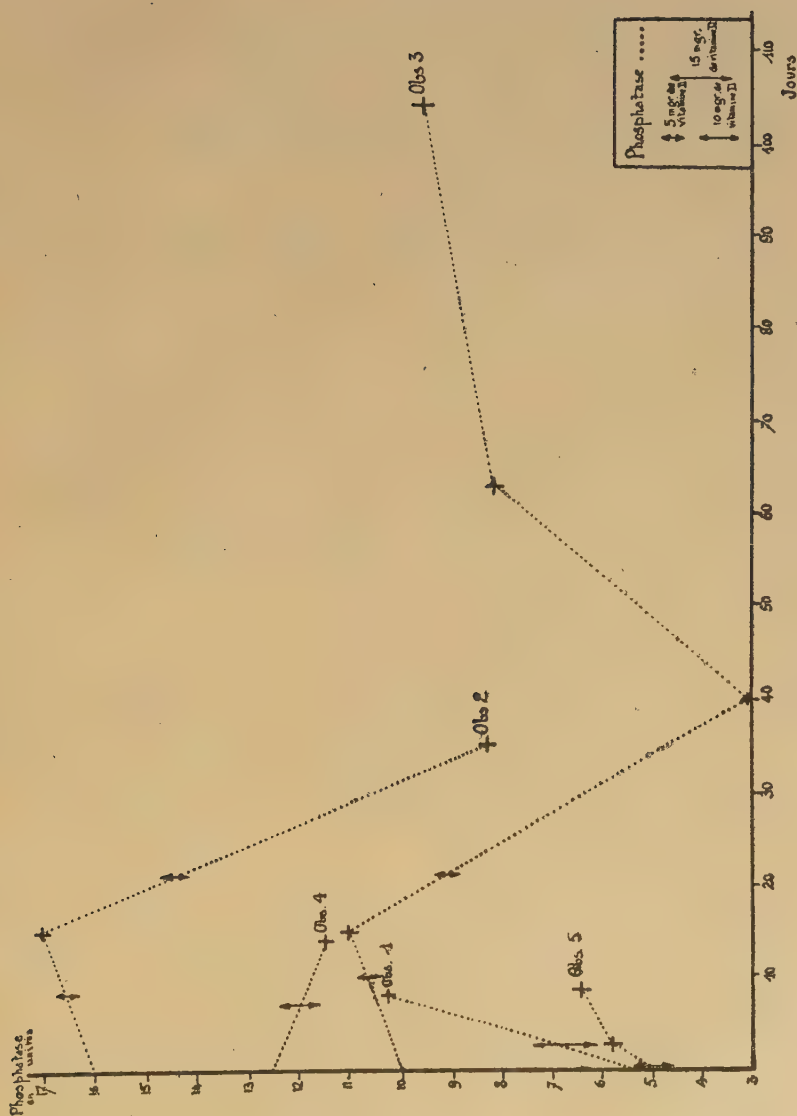


FIG. 8. — Courbe des variations de la phosphatase.

Dans l'observation 1, 15 mgr. n'impriment pas à la phosphatase la direction que lui donnerait une dose appropriée de vitamine. Elle augmente, passant de 5,45 à 10,48 unités, alors que l'on attendait une forte diminution.

Dans l'observation 2, 5 mgr. modifient peu la phosphatase; elle passe de 16 à 17 unités. Mais une nouvelle dose de 5 mgr., donc une dose totale de 10 mgr., provoque une réaction favorable et l'abaisse à 8,23 unités.

Dans l'observation 3, comme dans l'observation 2, 5 mgr. sont insuffisants, et 10 mgr. amènent une chute de la phosphatase qui passe successivement de la valeur initiale de 9,94 à 11 et enfin 3,04 unités. Mais ce résultat ne persiste pas, la phosphatase remonte successivement à 8,08, puis 9,55 unités aux 41^e et 82^e jours.

Dans les observations 4 et 5, contrairement à ce qui se passe dans les observations 2 et 3, 10 mgr. ne réussissent pas à abaisser la phosphatase dont les valeurs successives sont, dans l'observation 4 : 12,5 et 11,44 unités, dans l'observation 5 : 4,99, 5,8 et 6,48 unités.

2° Déductions - Imprévisibilité des variations humo- rales pour une dose donnée de vitamine D.

La comparaison entre les variations des éléments étudiés sous l'influence de la vitamine D amène les remarques suivantes. Il n'y a pas, d'une manière générale, de relation entre la dose employée et le résul-

tat qu'elle détermine; une dose relativement faible peut donner une amélioration plus importante qu'une dose plus forte. De plus, une même dose ne produit pas les mêmes effets sur des enfants différents.

En d'autres termes, si on peut affirmer qu'une certaine dose de vitamine D entraîne certaines modifications humorales, la nature et l'ampleur de ces modifications restent en partie imprévisibles.

Nous pouvons encore rechercher s'il n'existe pas une corrélation entre le mode de réaction et le contexte clinique. Dans l'observation 1, où 15 mgr. ont été insuffisants pour corriger le syndrome humoral, l'enfant dont il s'agit est un prématuré simple dont l'histoire ne comporte aucun fait particulier. Dans l'observation 2, 10 mgr. ont constitué une dose correcte; or, le sujet est un débile né d'une mère albuminurique morte d'éclampsie; de plus, on a pu constater, avant l'apparition du spasme de la glotte qui a décidé l'examen, des troubles nerveux impressionnants à type vaso-moteur, survenus au cours de phénomènes digestifs graves déclenchés par le sevrage. Dans l'observation 3, 10 mgr. ont été temporairement efficaces; l'enfant est un débile, ranimé à la naissance. Dans l'observation 4, 10 mgr. ont normalisé les figures sanguines. Or, il s'agit d'un prématuré, ranimé à la naissance, qui présente un très mauvais état général au moment de notre étude et qui meurt peu après. L'observation 5, où 10 mgr. ont été trop faibles, est relative à une jumelle, chez qui sont survenues des otites répétées.

Le nombre des observations est trop restreint pour

permettre une opinion définitive. Il ne semble cependant pas que le contexte clinique puisse expliquer le mode évolutif des réactions humérales. 10 mgr. sont suffisants chez un enfant, ils ne le sont pas chez un autre, sans que rien ne nous explique ces différences. Un facteur original, personnel, préside aux variations des éléments du sérum et répond de leur allure capricieuse. Il existe un véritable coefficient de sensibilité individuelle à la vitamine D. Mal défini encore, il complique la posologie et constitue un argument de plus en faveur de la pratique des examens chimiques. Les doses ne peuvent être décidées que d'une manière approximative, et ces examens constituent jusqu'à ce que nos connaissances ne se soient perfectionnées, le guide indispensable de notre thérapeutique, qui ne peut être encore actuellement soumise à des règles immuables et rigoureuses.

CONCLUSIONS

L'intérêt de l'étude du calcium, du phosphore inorganique et de la phosphatase du sérum est à l'heure actuelle universellement reconnu. Depuis déjà plusieurs années, elle représente une source fructueuse d'éclaircissements sur la pathogénie et le traitement de troubles divers et du rachitisme en particulier.

Nous venons, avec nos quelques observations de nourrissons débiles et prématurés, apporter une modeste contribution au traitement du rachitisme. Cette méthode nous a, en effet, permis de formuler quelques remarques qui nous semblent utiles, tant au point de vue pratique qu'à théorique.

1° LES RÉSULTATS DES EXAMENS CHIMIQUES CONSTITUENT DE PRÉCIEUX ÉLÉMENTS DE DIAGNOSTIC ET CONCOÛRENT À POSER LES INDICATIONS DE LA VITAMINE D.

Nous avons vu que les examens chimiques, dans nos cinq observations, ont apporté des renseignements que la clinique ne permettait pas de prévoir.

Si, maintenant, ne nous bornant plus à ces cinq cas, nous nous en référons aux 79 observations étudiées dans le service, nous pouvons faire les consta-

tations suivantes : sur 79 enfants, 75 présentaient des anomalies humorales; 43 d'entre eux seulement accusaient des signes plus ou moins francs de rachitisme ou de tétanie qui autorisaient l'hypothèse de telles perturbations; 32 sujets, par conséquent, présentaient des troubles absolument imprévisibles, que les examens chimiques seuls ont mis en évidence.

Si fréquemment, donc, les résultats de ces dosages ne font qu'appuyer les données de la clinique, souvent aussi ils révèlent des anomalies latentes dont rien ne faisait soupçonner l'existence, la complexité, ni l'ampleur. Ces examens complètent et enrichissent la clinique. Ils ont, de plus, une sanction thérapeutique immédiate; ils invitent à prescrire la vitamine D dans des cas où l'on s'en abstiendrait, sans doute, si l'on s'en tenait à cette seule clinique. Ils élargissent donc les indications de ce médicament, et, les étendant au stade le plus précoce du rachitisme, permettent d'éviter, peut-être, l'installation ultérieure de manifestations plus graves.

2° LES DOSAGES RÉPÉTÉS DU CALCIUM, DU PHOSPHORE INORGANIQUE ET DE LA PHOSPHATASE RENDENT COMPTE DE L'ACTION DU TRAITEMENT INSTITUÉ ET PERMETTENT DE LE MODIFIER SELON LES RÉSULTATS OBTENUS.

On sait que la vitamine D, à dose élevée et correcte, ramène à la normale le chiffre du calcium et du phosphore inorganique, et provoque une chute de la phosphatase. Les examens chimiques, pratiqués avant et

après son absorption, permettent donc de juger de l'efficacité de la dose dont on a usé. La guérison ne peut être affirmée que si, à la guérison clinique, se joint la guérison humorale, et l'administration de la vitamine doit être poursuivie jusqu'à l'obtention de ce double résultat. Parfois, l'effet produit est aussitôt satisfaisant. Mais on doit savoir qu'il n'est pas toujours définitif, et que les éléments du sérum sont susceptibles, après un laps de temps variable, de se modifier à nouveau dans un sens pathologique. Les vérifications faites en série renseignent sur la tendance évolutive propre à chaque cas, et décèlent l'instant où il est opportun d'agir. La répétition des doses s'impose, en effet, aussi longtemps que les figures sanguines diffèrent de la normale.

C'est ainsi que, dans deux de nos observations (Obs. 2 et 3), nous avons dû doubler une première dose de 5 mgr., et que nous nous trouvons sollicités à reprendre le traitement dans deux autres observations (Obs. 1 et 5) d'une façon immédiate, dans une troisième (Obs. 3) après un intervalle de quelques semaines.

Nous voudrions encore rappeler ici le cas publié par M. RIBADEAU-DUMAS et ses collaborateurs (1940), dans lequel un enfant de 5 ans, pesant 10 kgs environ, a reçu, en moins de trois mois, sous le contrôle des examens répétés, 300 mgr., soit 12 millions d'unités internationales en vitamine D. Il est évident qu'une telle quantité de vitamine n'aurait jamais été prescrite si des dosages successifs n'avaient instruit de sa nécessité.

3° LA PRATIQUE DE CES EXAMENS CHIMIQUES PRÉCISE LES CONSIDÉRABLES BESOINS EN VITAMINE D DES NOURRIS-
SONS DÉBILES ET PRÉMATURÉS, ET MONTRE L'INSUFFI-
SANCE DES DOSES ACTUELLEMENT EMPLOYÉES.

Nous avons donné à des débiles et prématurés 10 ou 15 mgr., soit 400.000 ou 600.000 unités internationales de vitamine D. Or, dans un cas sur cinq seulement, ces quantités ont réussi à normaliser le calcium et le phosphore inorganique et à abaisser la phosphatase. Dans les quatre autres, elles ont été trop faibles, et une nouvelle administration s'est révélée indispensable pour parvenir à l'équilibre phospho-calcique dans le sérum.

Nous savions que les débiles et les prématurés sont prédisposés à un rachitisme précoce et sévère, et qu'il convient de les traiter précocement ou tout au moins dès la constatation d'un trouble quelconque, clinique, radiologique ou humoral. Les anomalies du sérum constituaient dans nos observations un appel à une thérapeutique immédiate.

Nous savions certes aussi que leurs besoins en vitamine sont incomparablement plus importants que ceux des nourrissons normaux.

Mais nous aurions pensé agir avec largesse en octroyant à ces sujets, pesant dans l'ensemble moins de 3.000 gr., des doses qui sont généralement employées chez des enfants plus lourds et plus âgés, et qui sont considérées chez eux comme efficaces.

Or, ces doses que nous jugions considérables, loin d'avoir une action éclatante et de dépasser manifes-

tement leur but, l'ont tout juste atteint (Obs. 2), n'ont entraîné qu'un résultat transitoire (Obs. 3) ou ont été encore insuffisantes pour corriger le taux des trois éléments.

4° LES RÉSULTATS DES EXAMENS CHIMIQUES MONTRENT LE CARACTÈRE INDIVIDUEL ET IMPRÉVISIBLE DES VARIATIONS HUMORALES CONSÉCUTIVES A L'ADMINISTRATION DE LA VITAMINE D.

Ni la dose employée, ni la valeur initiale du calcium, du phosphore inorganique et de la phosphatase, ni l'état général de l'enfant et les incidents de son histoire ne permettent, en effet, de prévoir la forme et l'importance des modifications humorales. Chaque enfant réagit d'une façon qui lui est propre, selon un mode essentiellement personnel, original et insaisissable, dont le mécanisme nous échappe encore. Ce fait nous empêche de fixer d'une manière rigide la posologie.

5° NOUS POUVONS CEPENDANT, D'ORES ET DÉJÀ, TIRER DE NOTRE ÉTUDE LES RÈGLES DE LA CONDUITE A TENIR EN PRÉSENCE DES NOURRISSONS DÉBILES ET PRÉMATURÉS.

Aux débiles et aux prématurés, même lorsqu'ils pèsent moins de 3.000 gr., il faut prescrire 10 ou 15 mgr., c'est-à-dire 400.000 ou 600.000 unités internationales de vitamine D. Cette dose, loin d'être trop forte, n'est pas toujours suffisante. Des contrôles successifs et prolongés s'imposent; seuls ils peuvent ren-

dre compte de l'action de la dose donnée et montrer s'il y a lieu de la renouveler.

Sans doute la posologie est mal définie encore.

Il est un fait sûr et indubitable, c'est que tous les débiles ou presque sont carencés en vitamine D, et que tous ou presque sont justiciables du traitement : sur les 48 débiles ou anciens débiles suivis dans le service, trois seulement présentaient un taux normal de calcium, de phosphore inorganique et de phosphatase.

Nous savons qu'il faut leur donner cette vitamine à doses massives. Jusqu'à ce que nos connaissances se soient enrichies et que nous ayons acquis une expérience solide en cette matière, il appartient aux examens chimiques du sérum de guider le traitement, de révéler la quantité nécessaire à chaque cas particulier et d'indiquer le moment où il est opportun de répéter l'administration de la vitamine D.

En résumé :

1° Les dosages du calcium, du phosphore inorganique et de la phosphatase du sérum représentent une méthode d'investigation intéressante.

a) Au point de vue diagnostique :

S'ils confirment souvent les données de la clinique, souvent aussi ils démasquent des anomalies latentes.

b) Au point de vue thérapeutique :

Pratiqués en série, ils constituent un test du traitement institué et permettent de l'adapter à chaque cas particulier.

2° Les doses actuellement employées de 10 ou 15 mgr., soit de 400.000 ou 600.000 unités internationales de vitamine D, constituent les doses minima qui doivent être données aux nourrissons débiles et prématurés, même lorsque leur poids est inférieur à 3.000 gr. Ces doses sont juste suffisantes ou encore trop faibles pour ramener les figures sanguines à la normale. Elles ne constituent pas un traitement définitif, mais doivent être répétées. Les examens chimiques successifs indiqueront le moment où il y aura lieu d'agir.

3° L'action d'une dose donnée sur le calcium, le phosphore inorganique et la phosphatase est en partie imprévisible. Les variations du taux de ces éléments se font selon un mode strictement individuel, propre à chaque cas particulier, dont seul pourra nous rendre compte la pratique des examens chimiques du sérum.

Vu :
Le Président,
CATHALA.

Vu :
Le Doyen,
BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
GIDEL.



BIBLIOGRAPHIE

- BARNES (D.-J.) et MUNKS (B.). — Serum phosphatase, calcium, and phosphorus values in infancy. (*Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1940, 44, 327.)
- BODANSKY (A.) et JAFFE (H.-L.). — Phosphatase studies : serum phosphatase in diseases of the bone; interpretation and significance. (*Arch. Int. Med.*, 1934, 54, 88.)
- COONS (C.-M.), SCHIEFELBUSCH, MARSHALL et COONS (R.-R.). — Studies in metabolism during pregnancy. (*Oklahoma Agric. Experiment. Station Bull.*, 1935, 223, 113.)
- CORREL et WISE. — Vitamin Defficiency. (*J. Biol. Chem.*, 1938, 126, 581.)
- FINOLA (G.-C.), TRUMP (R.-A), GRIMSON (M.). — Bone changes in the fetus following the administration of dicalcium phosphate and viosterol to the pregnant mother. (*Am. J. Obst. & Gynec.*, 1937, 34, 955.)
- GUEST (G.-M) et RAPOPORT (S.). — Role of acid-soluble Phosphorus compounds in Red-blood cells. (*Am. J. Dis. Child.*, 1939, 58, 1072.)
- HARRIS (L.-J.). — *The mode of action of vitamin D. The « parathyroid » theory : clinical hypervitaminosis.* (Lancet, 1932, 1, 1031.)
- HESS (A.-F.). — Clinical experience with irradiated ergosterol. (Reprinted from *J.A.M.A.*, sept. 15, 1928. — *Collected Writings*, 1936, 2, 33.)
- HESS (A.-F.). — Rickets as influenced by the diet of the mother during pregnancy and lactation. (Reprinted from *J.A.M.A.*, nov. 15, 1924. — *Collected Writings*, 1936, 2, 122.)

- HESS (A.-F.). — An investigation of the prenatal factor in the susceptibility of infants to rickets. (Reprinted from *Am. J. Dis. Child.*, nov. 1928. — *Collected Writings*, 1936, 2, 350.)
- HOTTINGER (A.). — Untersuchungen über bestrahltes Ergosterin. Stoffwechselversuche zur Ermittlung der biologischen Wirkungsweise. (*Eingegangen am 29 nov. 1928.* — *Ztschr. f. Kinderh.*, 1929, 47, 340.)
- MUNSON (P.) et ELTON HUFF. — Effects on the fetus of hypervitaminosis D and calcium and phosphorus deficiency during pregnancy. (*Am. J. Dis. Child.*, 1936, 51, 302.)
- PARK (E.-A.). — The use of vitamin D preparation in the prevention and treatment of rickets disease. (*J.A.M.A.*, 1938, 111, 1179.)
- RIBADEAU-DUMAS (L.), BOURDON (M.), MIGNON (S.), MASSON (M.). — Ostéopathie complexe guérie par des doses massives de vitamine D. (*Bull. Ac. Méd.*, 1940, 123, 842.)
- SCHMIDT (C.-L.-A.) et GREENBERG (D.-M.). — Occurrence, transport and regulation of calcium, magnesium and phosphorus in the animal organism. (*Phys. Rev.*, 1935, 15, 297.)
- SCHMORL (G.). — Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenkrankung mit besonderer Berücksichtigung ihrer Histologie und Pathogenese. (*Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh.*, 1909, 403.)
- WIESE (A.-C.), JOHNSON (B.), CONNOR, ELVEHJEM (C.-A.), HART (E.-B.) et HALPIN (J.-G.). — Study of blood and bone phosphatase in chick perosis. (*J. Biol. Chem.*, 1939, 127, 411.)

* Pour la bibliographie complète antérieure à 1935, se reporter à HESS (A.-F.), *Collected Writings*, 1936, 2, et à SCHMIDT (C.-L.-A.), et GREENBERG (D.-M.), *Phys. Rev.*, 1935, 15, 297.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
--------------------	----

CHAPITRE PREMIER

Rappel des notions acquises	15
-----------------------------------	----

I. Facteurs influençant la sensibilité au rachitisme des nourrissons débiles et prématurés	15
--	----

II. Syndrome Humoral	21
----------------------------	----

CHAPITRE II

Cinq observations et leurs commentaires	25
--	----

CONCLUSION	57
------------------	----

BIBLIOGRAPHIE	65
---------------------	----

